



RESISTENCIA A LOS ARV ASPECTOS BÁSICOS

Dr Antonio Solano

**III Congreso Centroamericano de
Infectología
Honduras 2012**

Objetivos

- Definir resistencia
- Conocer la epidemiología
- Establecer su importancia
- Conocer las principales mutaciones según familia
- Enumerar generalidades para el abordaje



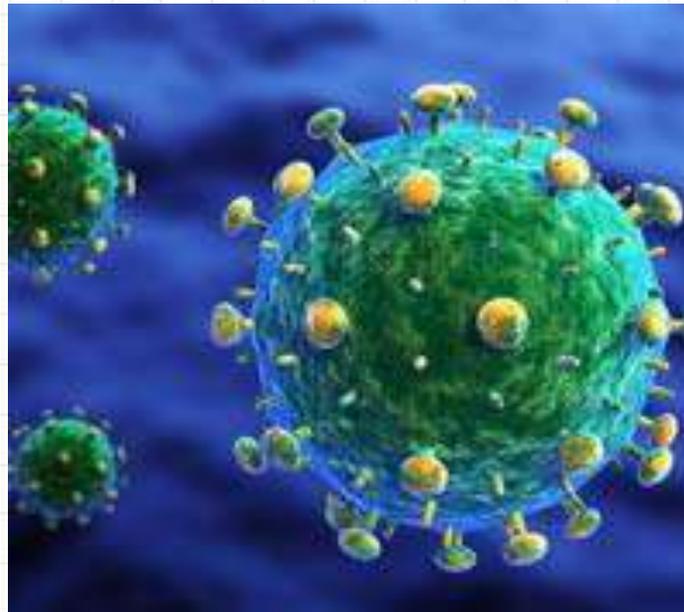


“El prevenir y manejar la resistencia a los ARV es uno de los mayores retos para mantener una supresión sostenida del VIH por toda la vida de la persona ”

Resistencia

Definición

- Habilidad del VIH a replicarse en la presencia de drogas que usualmente impiden su replicación



¿Por qué es importante la resistencia a ARVs?

- Es una causa importante de falla al tratamiento
- Su aparición basal es una causa de respuesta sub-óptima
- Puede ser transmitida
- Limita el uso de drogas en el futuro
- Si no se controla puede provocar que los programas de terapia antirretroviral fallen

Origen de la resistencia a los ARV

- La replicación del VIH es sujeta a errores secundario a la ausencia de un mecanismo efectivo de lectura a “prueba de errores”.
- Se genera un alto número de mutaciones que resultan en la producción de proteínas no funcionales
- Algunas mutaciones emergen en los proteínas "sitios blanco" de los antirretrovirales

Definiciones

- 1 **Virus salvaje** : virus original, previo al inicio de los ARV
2. **Fitness viral**: habilidad de un virus para competir con otro virus en un ambiente definido ej virus resistente sobre el salvaje
- 3 **Capacidad de replicación** Se refiere a la habilidad del virus a replicar puede aumentar o disminuir con ciertas mutaciones .

Definiciones

4. Barrera Genética Número de mutaciones específicas que son necesarias para hacer a un virus resistente a un medicamento específico

5. Falla virológica Supresión viral incompleta, o rebote viral después de alcanzar los límites de detección

6. Adherencia apego a las indicaciones para la toma de la terapia

Factores Determinantes

1. Régimen y ARV-específico
2. Relacionado al virus
3. Paciente-específico
4. Relacionado al programa.

Régimen ARV y medicamento-específico

- Barrera genética de un régimen ARV ej INNTI
- Número de mutaciones clave requeridas para sobrellevar la presión selectiva del ARV.
- Dosis subóptima ej nevirapina
- Interacciones ej rifampicina
- Problemas adherencia ej regímenes con gran cantidad de tabletas

Factores relacionados al virus

- Resistencia pre tratamiento se asocia fuertemente con falla virológica y adquisición posterior de resistencia luego del primer año en régimen basado en INNTR
- Personas con resistencia transmitida acumulan más mutaciones a los INTR al momento de la falla
- Variaciones en los patrones según subtipo viral

Factores relacionados al paciente

- Adherencia a la terapia antirretroviral
Componente esencial a nivel individual y del programa .
- Pobre adherencia predice falla virológica, aparición de resistencia, progresión de la enfermedad y muerte

Predictores de pobre adherencia

- Nivel educativo
- Limitaciones por edad (pérdida visión , problemas cognitivos)
- Situación psicosocial (depresión, indigencia, no redes de apoyo, demencia, psicosis)
- Abuso activo de sustancias
- Estigma
- Problemas para tomar el medicamento (dificultad para seguir horarios, trastornos de deglución)

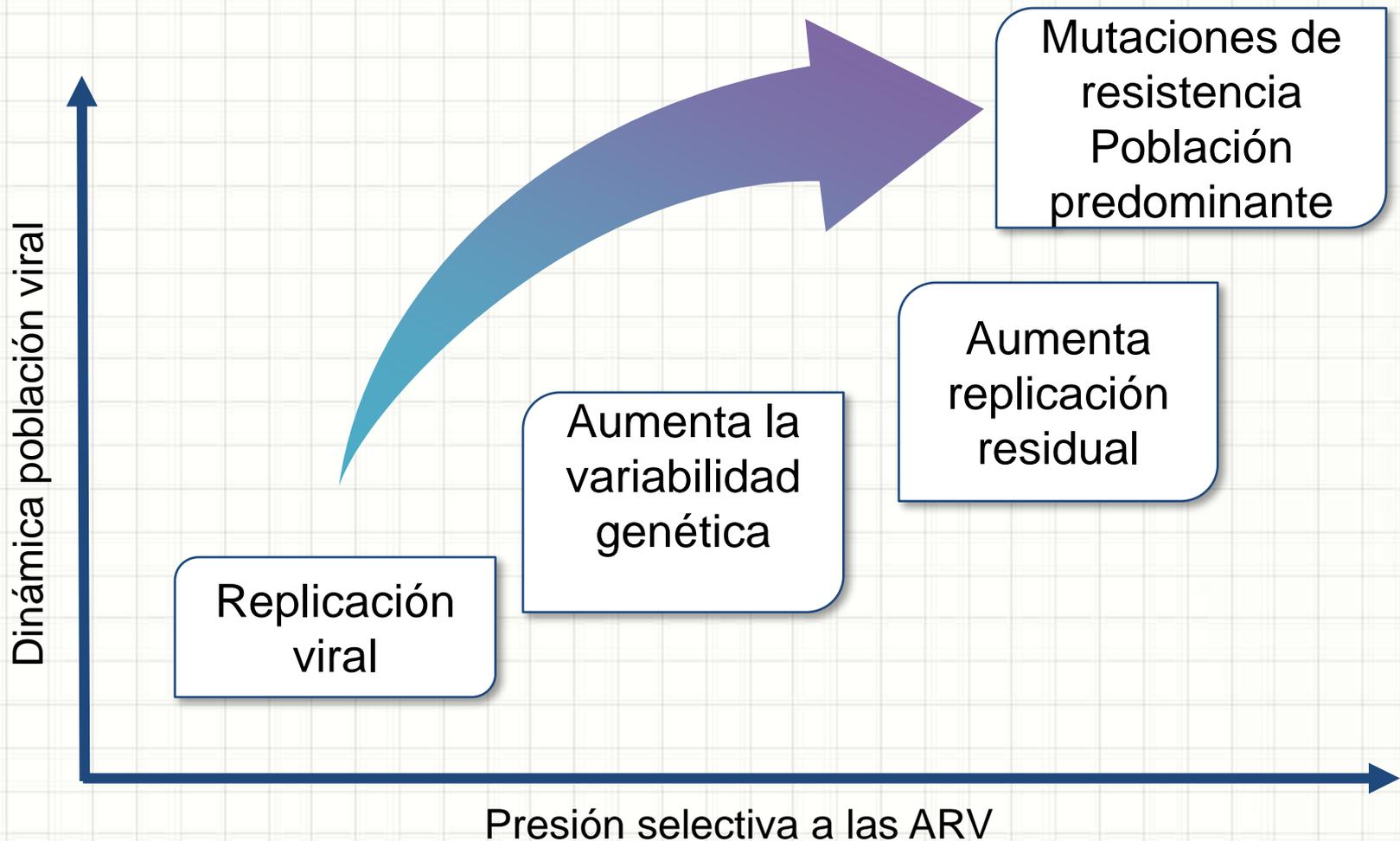
Relacionado al Programa

1. Recurso humano

2. Infraestructura

3. Sistema de abastecimiento

Resistencia es el resultado de:



Clasificación

1. Resistencia transmitida

ocurre en individuos quienes previamente no infectados son infectados por virus drogo resistentes.

2. Resistencia adquirida

ocurre cuando las mutaciones de resistencia surgen secundarias a la presión selectiva en individuos recibiendo TAR

EPIDEMIOLOGÍA



WHO HIV Drug Resistance Report 2012

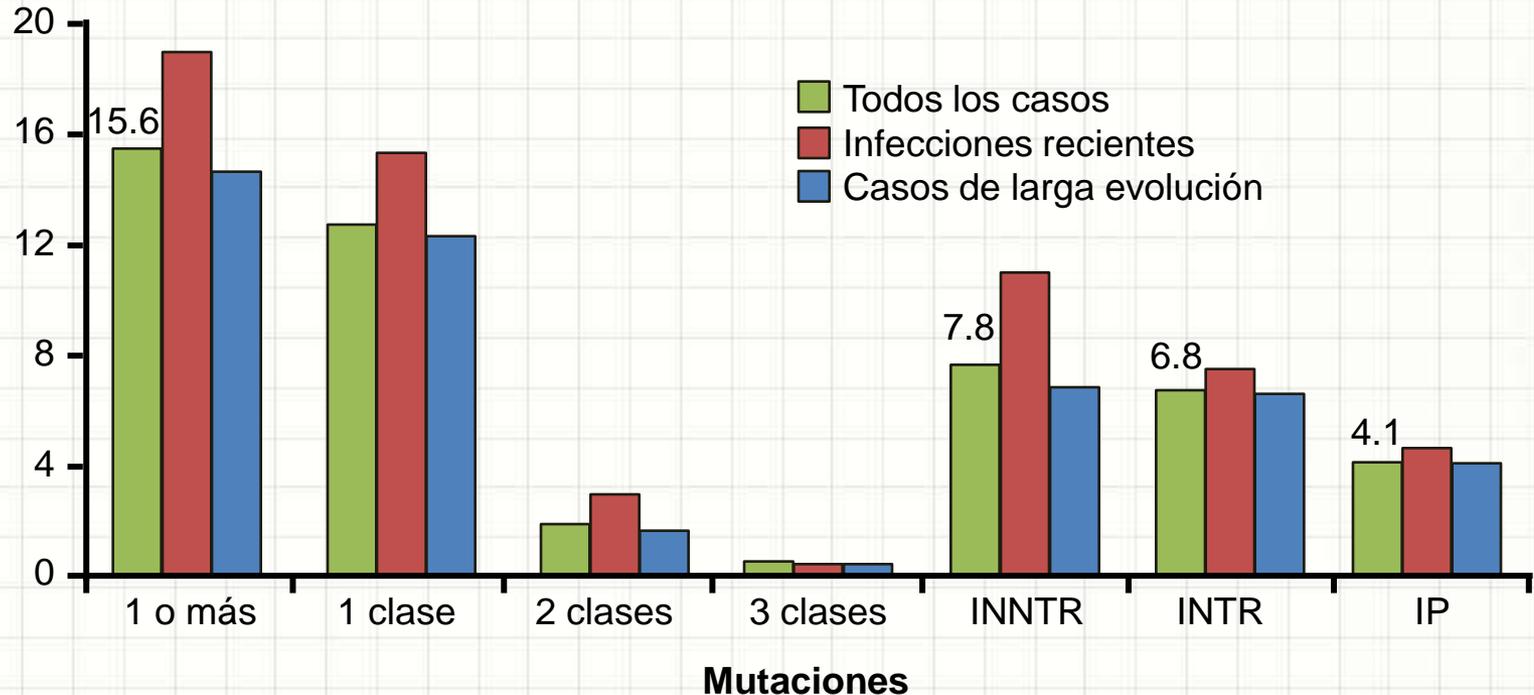
- “Con la expansión del tratamiento ARV a nivel mundial en los últimos 8 años, hay señales de aumento en la resistencia transmitida principalmente a los INNTR”

WHO HIV Drug Resistance Report 2012

- Resistencia transmitida:
países alto ingreso: 10-17% a por lo menos 1 ARV
países bajo ingreso: estimada hasta en 6.6%
- Resistencia adquirida:
países alto ingreso: Número alto de personas alcanzan supresión viral total, menor aparición de resistencia
En caso falla aparece primero resistencia a INTR, INNTR, IPs

Prevalencia de resistencia transmitida en US, 2006-2009

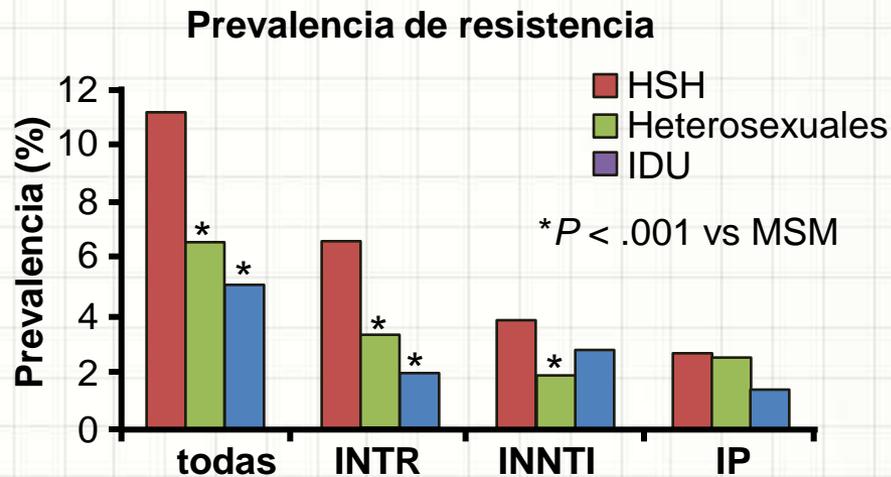
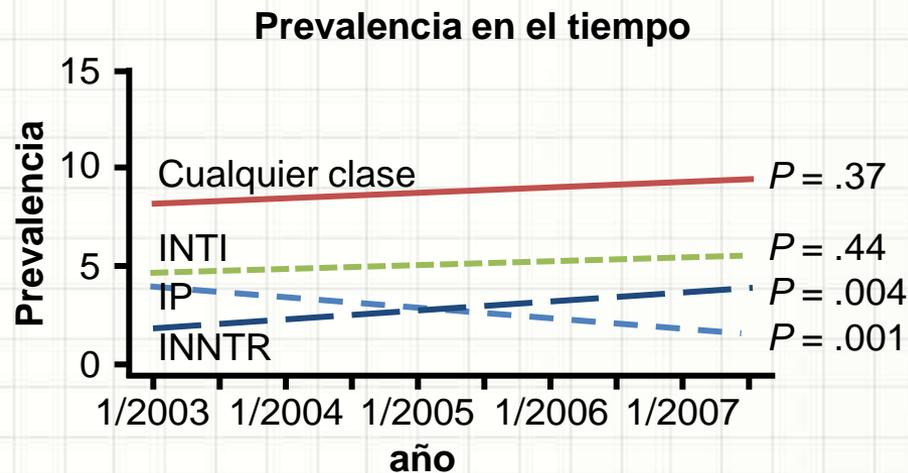
- Análisis genotípico de muestras de personas con diagnóstico reciente CDC National HIV Surveillance System (N = 12,668)



Ocfemia MC, et al. CROI 2012. Abstract 730.

SPREAD: Resistencia transmitida en Europa

- Base de datos de 27 países de Europa y Africa sub sahariana (N = 4317)^[1]
 - Prevalencia de resistencia transmitida : 8.9%
- Del 2003-2007, Resistencia de IPs disminuyó y la INNTR aumentó
- Mayor prevalencia en HSH



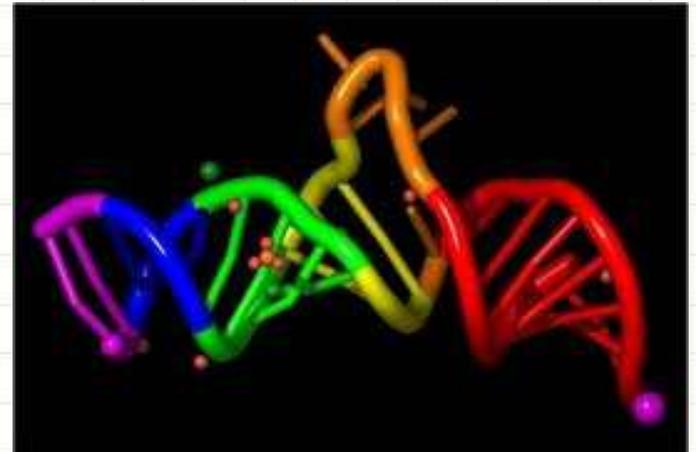
No. Isolates	336
SDRM (%)	9.5
NRTI SDRM (%)	7.7
NNRTI SDRM (%)	6.8
PI SDRM (%)	2.7

AIDS Res Hum Retroviruses. 2008 Apr;24(4):529-35.

Prevalence of resistance mutations in HIV-1-Infected Hondurans at the beginning of the National Antiretroviral Therapy Program.

Lloyd B, O'Connell RJ, Michael NL, Aviles R, Palou E, Hernandez R, Cooley J, Jagodzinski LL.

DIAGNÓSTICO



Pruebas de Resistencia

	Genotipo	Fenotipo
Base de la prueba	Detecta mutaciones	Mide la habilidad del virus para crecer en diferentes concentraciones de ARV
Interpretación	Requiere conocimiento de las mutaciones seleccionadas y potencial resistencia cruzada	Interpretación visual por barras
Sensibilidad	Mayor sensibilidad para detectar mezclas	Refleja susceptibilidad de la especie dominante
Duración para resultados	1-2 sem	2-3 sem
Costos	Menor costo	Mayor costo

¿Cuáles son las mutaciones mas relevantes que confieren resistencia a los INTR?



Mutaciones claves que confieren resistencia a los INTR

- M184V
- TAMs: mutaciones asociadas a los análogos de la timidina
- K65R
- L74V
- Mutaciones que confieren resistencia múltiple:
 - complejo Q151M
 - inserción T69S
- Mutaciones adicionales 44D/A, 118I, 207D/E, 208Y.

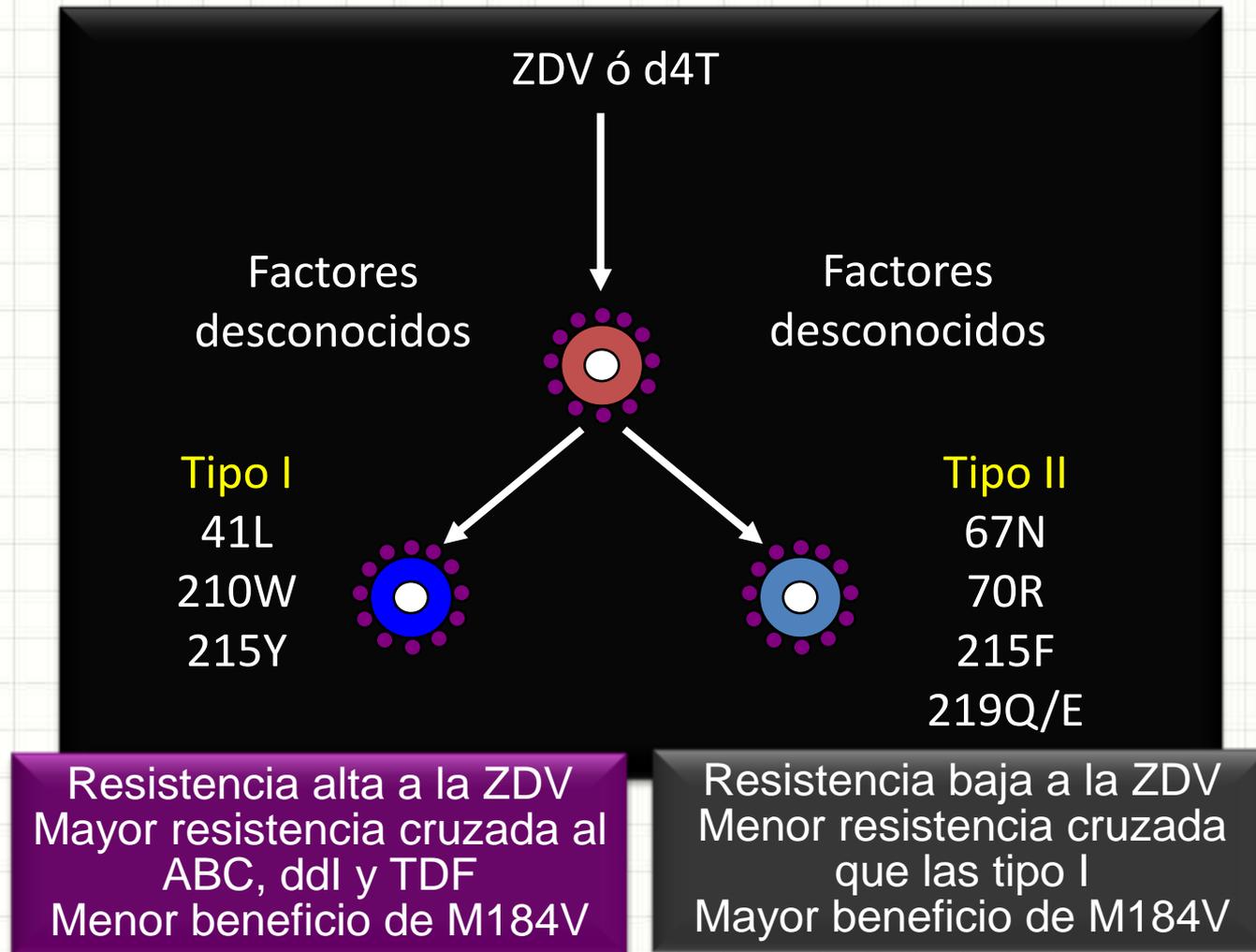
INTR	Mutación	Resistencia cruzada Capacidad de replicación
3TC-FTC	M184V	↓ Susceptibilidad al ABC y ddi (permanecen activos sin TAMs) ↑ Susceptibilidad a la ZDV, d4T, TDF ↓ capacidad de replicación
ZDV, d4T	TAMs	↓ Susceptibilidad todos los INTR dependiendo de la cantidad y el patrón
ZDV/ddi ddi/d4T	T69 inserción	Q151M: Resistencia a todos excepto TDF T69ins: Resistencia a todos con ≥ 1 TAM (41/210/215)
TDF, ddi, d4T, ABC	K65R	↓ Susceptibilidad a TDF, ABC, ddi (3TC, FTC) ↑ Susceptibilidad a ZDV ↓ capacidad de replicación
ABC,ddi	L74V	↓ Susceptibilidad a ABC, ddi ↑ Susceptibilidad a ZDV, TDF

TAMs

- 8 (10) mutaciones en 6 loci:
- M**41**L, D**67**N, K**70**R, L**210**W, T**215**Y/F y K**219**Q/E (N/R)
- Seleccionadas por y asociadas con resistencia al AZT y d4T
- Confieren resistencia moderada a otros INTR:
 - Incluyendo ABC, ddl y TDF
 - Depende del patrón de mutaciones
- Acumulación para generar aumento de la resistencia
- TDF es activo contra el VIH-1 hasta con 3 TAMs
 - A menos que las TAMs incluyan M**41**L o L**210**W

TAMs

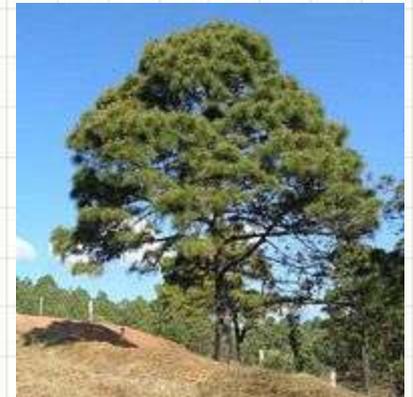
TAMs emergen en forma secuencial con regímenes que contienen ZDV o d4T luego de la M184V



Mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa asociado a los INTR –IAS USA 2011

Abacavir		K		L		Y		M
	65			74		115		184
		R		V		F		V
Didanosina		K		L				
	65			74				
		R		V				
Emtricitabina		K						M
	65							184
		R						V I
Lamivudina		K						M
	65							184
		R						V I
Estavudina	M	K	D	K				L T K
	41	65	67	70				210 215 219
	L	R	N	R				W Y Q F E
Tenofovir		K		K				
	65			70				
		R		E				
Zidovudina	M		D	K				L T K
	41		67	70				210 215 219
	L		N	R				W Y Q F E

¿CUÁLES SON LAS MUTACIONES MAS RELEVANTES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A LOS INNTR?



Inhibidores no nucleósidos de la TR (INNTR) 1 era G

- Efavirenz y Nevirapina
- Baja barrera genética
- Más comunes: **K103N*** (**resistencia amplia**) y **Y181C**
- Reacción cruzada entre ellos
- Mutaciones adicionales **Y188L**, **L100I**, **V106A**, **G190S/A**, **M230L**. (2 o más mutaciones resistencia amplia de clase)

INNTR 1era G

- Mantener la terapia con **INNTR** en personas virémicas conlleva el riesgo de acumulación de mutaciones que lleva a la reducción de la utilidad de otros agentes como la **etravirina**
- Los **INNTR** tienen mínima actividad antiviral en la presencia de estas mutaciones

INNTR 2da generación

- Etravirina no estudios en personas naive
V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F,
Y181C/I/V/Y, G190S/A

Ninguna se asocia a resistencia de alto nivel

- Rilpivirina

K101E, V189I, Y181C, V90I, H221Y

E138K mas frecuente, resistencia cruzada

New weighted scores for etravirine susceptibility

Monogram		Janssen Therapeutics (Tibotec)	
Weight	Mutations	Weight	Mutations
4	100I, 101P, 181C/I	3	181I/V
3	138A/G, 179E, 190Q, 230L, 238N	2.5	101P, 100I, 181C, 230L
2	101E, 106A, 138K, 179L, 188L	1.5	138A, 106I, 190S, 179F
1	90I, 101H, 106M, 138Q, 179D/F/M, 181F, 190E/T, 221Y, 225H, 238T	1	90I, 179D, 101E, 101H, 98G, 179T, 190A
Total score*:		Total score•:	
≥4 = reduced susceptibility		0-2: Susceptible	
		2.5-3.5: Intermediate	
		≥4: Resistant	

Weighted scoring systems for determining etravirine susceptibility based on genotype analysis. The score is determined by adding the weights for each mutation present.

* The Monogram system (left) predicts phenotypic susceptibility.

• The Janssen Therapeutics (Tibotec) system (right) predicts virologic response in the DUET trials:

- 0-2 = 74 percent response
- 2.5-3.5 = 52 percent response
- ≥4 = 38 percent response.

Data from:

1. *Tibotec system: Vingerhoets, J, Peeters, M, Azijn, H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Program and abstracts of the XVII International HIV Drug Resistance Workshop; Sitges, Spain; June 10-14, 2008; Vol. Abstract 24.*
2. *Monogram system: Benhamida, J, Chappey, C, Coakley, E, Parkin, NT. HIV-1 genotype algorithms for prediction of etravirine susceptibility: novel mutations and weighting factors identified through correlations to phenotype. Program and abstracts of the XVII International HIV Drug Resistance Workshop; Sitges, Spain; June 10-14, 2008; Vol. Abstract 130.*

Mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa asociado a resistencia de los INNTR IAS USA 2011

Efavirenz

	L	K	K	V	V		Y	Y	G		P
	100	101	103	106	108		181	188	190		225
	I	P	N	M	I		C	L	S		H
			S				I		A		

Etravirina

	V	A	L	K		V		E	V	Y		G		M
	90	98	100	101		106		138	179	181		190		230
	I	G	I*	E		I		A	D	C*		S		L
				H				G	F	I*		A		
				P*				K	T	V*				
								Q						

Nevirapina

	L	K	K	V	V		Y	Y	G		
	100	101	103	106	108		181	188	190		
	I	P	N	A	I		C	C	A		
			S	M			I	L			
								H			

Rilpivirina

		K				E	V	Y			H	F	M
		101				138	179	181			221	227	230
		E				A	L	C			Y	C	I
		P				G		I					L
						K*		V					
						Q							
						R							

¿CUÁLES SON LAS MUTACIONES MAS RELEVANTES QUE CONFIEREN RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE PROTEASA ?



IPs

- La mayoría de **IP** tiene una alta barrera genética a la resistencia
- La disminución de la sensibilidad requiere la acumulación de varias mutaciones
- Cuando un **IP** es utilizado en un paciente sin resistencia a **IP** la falla virológica raramente se asocia con resistencia a **IPs**

Definiciones

1. Primaria (mayor) están en negrita son seleccionadas primero en la presencia de la droga , reducen en forma significativa la sensibilidad del medicamento

2. Secundaria (menor) emergen mas tardíamente

Por si solas no tienen efecto significativo en el fenotipo.

Pueden mejorar la replicación de los virus que contienen mutaciones mayores

IP	Mutación	
Atazanavir	I50L I84V y N88S.	No ↓susceptibilidad a otros IPs
Darunavir	11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V	
Indinavir	M46/I/L, V82A/F/T, I84V.	
Lopinavir	V32I, I47V/A, V82A/F/T/S, L76V,	L76V, + otras 3 mutaciones
Nelfinavir	D30N L90M	No acción cruzada Si acción cruzada
Saquinavir	48V L90M	No acción cruzada Si acción cruzada

Conceptos generales

- Algunos IP seleccionan mutaciones con resistencia cruzada limitada a otros IP
 - NFV: D30N
 - ATV: I50L
 - FPV: I50V (↓ susceptibilidad al LPV y DRV si otras mutaciones en IP están presentes)
- Respuesta conservada a otros IP potenciados con RTV (LPV/r, FPV/r, SQV/r, DRV/r, TPV/r)

Conceptos generales

- Mutaciones múltiples a los IP afectarán a la mayoría de los IP aprobados
 - IP mutaciones mayores: M46I/L, V82A/F/T/S, I84V/A/C, L90M
 - Algunas mutaciones menores: L10F/I/R/V, V32I, I54V/M/L
- Aumento de número → aumento de la resistencia, especialmente si otras mutaciones están presentes
- En presencia de número elevado de mutaciones de IP en el genotipo, idealmente elegir el nuevo tratamiento según el fenotipo

Mutaciones en el gen de la proteasa asociada a resistencia a los IPs

Atazanavir +/-ritonavir

L	G	K	L		V	L	E	M		M	G	I	F	I	D	I	I	A	G		V	I	I	N	L	I
10	16	20	24		32	33	34	36		46	48	50	53	54	60	62	64	71	73		82	84	85	88	90	93
I	E	R	I		I	I	Q	I		I	V	L	L	L	E	V	L	V	C		A	V	V	S	M	L
F		M			I	F		L		L		Y	V				M	I	S		T					
V		I			V	V		V					M				V	T	A		F					
C		T											A					L			I					

Darunavir/ritonavir

V					V	L				I		I	I					T	L		I		L		
11					32	33				47		50	54					74	76		84		89		
I					I	F				V		V	M				P	V			V		V		
												L													

Fosamprenavir, ritonavir

L					V					M	I	I	I					G	L	V	I		L		
10					32					46	47	50	54					73	76	82	84		90		
F					I					I	V	V	L				S	V	A		V		M		
I										L			V								F				
R													M								S				
V																					T				

Indinavir/ritonavir

L		K	L		V			M		M		I						A	G	L	V	V	I		L
10		20	24		32			36		46			54					71	73	76	77	82	84		90
I		M	I		I			I		I		V						V	S	V	I	A	V		M
R		R								L								T	A			F			
V																						T			

Lopinavir/ritonavir

L		K	L		V	L				M	I	I	F	I			L	A	G	L	V	I		L
10		20	24		32	33				46	47	50	53	54			63	71	73	76	82	84		90
F		M	I		I	F				I	V	V	L	V			P	V	S	V	A	V		M
I		R								L	A			L				T			F			
R														A							T			
V														M							S			

Mutaciones en el gen de la proteasa asociada a resistencia a los IPs

Nelfinavir

L		D		M						A	V	V	I	N	L
10		30		36						71	77	82	84	88	90
F		N		I						V	I	A	V	D	M
I										T		F		S	
												T			
												S			

Saquinavir/
ritonavir

L		L				G		I	I	A	G	V	V	I	L
10		24				48		54	62	71	73	77	82	84	90
I		I				V		V	V	V	S	I	A	V	M
R								L		T			F		
V													T		
													S		

Tipranavir/
ritonavir

L			L	M		K	M	I		I	Q	H	T	V	N	I	L
10			33	36		43	46	47		54	58	69	74	82	83	84	89
V			F	I		T	L	V		A	E	K	P	L	D	V	I
				L						M		R		T			M
				V						V							V

**¿CUÁLES SON LAS MUTACIONES MAS
RELEVANTES QUE CONFIEREN
RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE
INTEGRASA Y CCR ?**



Resistencia a los inhibidores de la integrasa

- Los inhibidores de la integrasa seleccionan mutaciones específicas que les confieren resistencia
- Tres vías identificadas para el raltegravir
 - N155H
 - Q148K/R/H ** resistencia de alto nivel
 - Y143C/R
- Resistencia cruzada con elvitegravir

Mutaciones en el gen de la integrasa asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa

E	Y	Q	N
92	143	148	155
Q	R	H	H
	H	K	
	C	R	

Raltegravir

Resistencia al Maraviroc

- Se asocia con la aparición de virus X4
- No bien caracterizada, no existe aun una prueba comercial

ABORDAJE



WHO HIV Drug Resistance Report 2012

- Resistencia Adquirida
- “Las personas que son cambiadas en forma temprana luego de la falla virológica a un régimen de segunda línea mayoritariamente presentan una adecuada respuesta”

WHO HIV Drug Resistance Report 2012

- La vigilancia de la resistencia provee importante información de la efectividad de los programas y servicios de los centros de ARV
- “El monitoreo a través de los **indicadores de alerta temprana** revela la existencia de importantes brechas en el desempeño de los programas de ARV , enfatizándose en el abastecimiento, los programas de adherencia y retención de los pacientes en los programas”

Abordaje de la falla virológica

- rmacos
activos en el nuevo esquema

- integrasa o antagonistas del CCR n, de la
o un INNTR

rmacos

Abordaje falla virológica

- Si las opciones son limitadas, considerar fármacos nuevos y experimentales, incluso en ensayos clínicos (evitar una monoterapia funcional)
- La opción recomendada la es la combinación del tratamiento
- Considerar mantener 3TC o FTC en determinadas situaciones, incluso si se documenta resistencia (M184V/I)
- Si son posibles varias opciones, el criterio para la elección será: la efectividad del tratamiento, el riesgo de toxicidad, interacciones farmacológicas, terapia de rescate futura

Algoritmos resistencia y otros recursos

- http://www.iasusa.org/resistance_mutations/mutations_figures.pdf
- <http://hivdb.stanford.edu/>
- http://resdb.lanl.gov/Resist_DB/default.htm

Ideas clave

- La aparición de resistencia lleva a rebote viral y eventual pérdida del beneficio inmunológico
- La acumulación de mutaciones por un tratamiento inefectivo puede comprometer las opciones terapéuticas
- Para el manejo óptimo del paciente es fundamental entender los patrones de resistencia
- La mejor forma de evitar la resistencia es mantener la supresión viral.

¿PREGUNTAS?



MUCHAS GRACIAS

